

Best Available Copy

## No English title available.

Patent Number:  DE19753849

Publication date: 1999-06-10

Inventor(s): ZIMMER VOLKER (DE)

Applicant(s): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH (DE)

Requested Patent:  WO9930158

Application  
Number: DE19971053849 19971204

Priority Number  
(s): DE19971053849 19971204

IPC Classification: B01L3/00; G01N33/48; G01N33/52; G01N21/55; B01D69/00;  
G01N31/22; G01N33/66

EC Classification: G01N33/52C, G01N33/543K

Equivalents:  EP1036330 (WO9930158), JP2001526391T, JP3325018B2

### Abstract

The invention relates to an analytic test element for determining an analyte in a liquid. The element comprises a detection element and a canal which permits capillary liquid transport. The canal has a test sample feeding opening situated on one end of the canal which permits capillary liquid transport. The invention is characterized in that the canal which permits capillary liquid transport steadily tapers from the sample feeding opening in a direction of the capillary transport to at least the beginning of the detection element. The invention also relates to the utilization of said analytic test element for determining an analyte in a liquid and to a method for determining an analyte in a liquid test sample with the assistance of said analytic test element.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

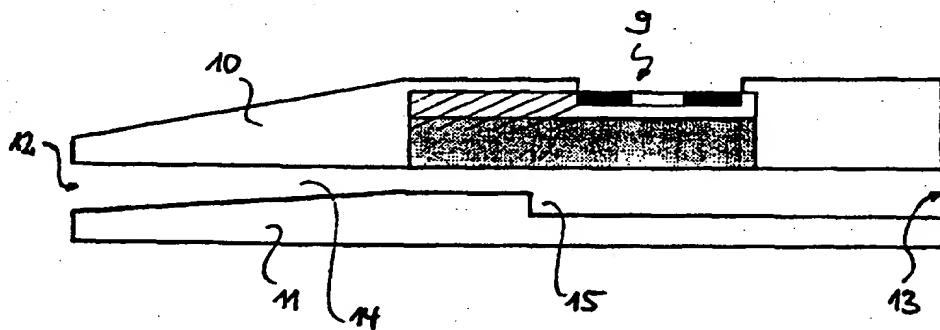


(51) Internationale Patentklassifikation 6 :	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/30158
G01N 33/543, 33/52		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Juni 1999 (17.06.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/07853	(81) Bestimmungsstaaten: JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Dezember 1998 (03.12.98)	
(30) Prioritätsdaten: 197 53 849.5 4. Dezember 1997 (04.12.97) DE	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(71) Anmelder ( <i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i> ): ROCHE DIAGNOSTICS GMBH [DE/DE]; D-68298 Mannheim (DE).	
(72) Erfinder; und	
(75) Erfinder/Anmelder ( <i>nur für US</i> ): ZIMMER, Volker [DE/DE]; Wilhelmstrasse 64, D-69221 Dossenheim (DE).	
(74) Gemeinsamer Vertreter: ROCHE DIAGNOSTICS GMBH; Patentabteilung, D-68298 Mannheim (DE).	

(54) Title: ANALYTIC TEST ELEMENT WITH A TAPERED CAPILLARY CANAL

(54) Bezeichnung: ANALYTISCHES TESTELEMENT MIT SICH VERJÜNGENDEM KAPILLARKANAL



(57) Abstract

The invention relates to an analytic test element for determining an analyte in a liquid. The element comprises a detection element and a canal which permits capillary liquid transport. The canal has a test sample feeding opening situated on one end of the canal which permits capillary liquid transport. The invention is characterized in that the canal which permits capillary liquid transport steadily tapers from the sample feeding opening in a direction of the capillary transport to at least the beginning of the detection element. The invention also relates to the utilization of said analytic test element for determining an analyte in a liquid and to a method for determining an analyte in a liquid test sample with the assistance of said analytic test element.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß sich der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal von der Probenaufgabeöffnung in Richtung des kapillaren Transports zumindest bis zum Beginn des Nachweiselements stetig verjüngt. Ebenfalls betroffen ist die Verwendung des besagten analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit sowie ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe des besagten analytischen Testelements.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

### **Analytisches Testelement mit sich verjüngendem Kapillarkanal**

Die Erfindung betrifft ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals besitzt. Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung des besagten analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit sowie ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe des besagten analytischen Testelements.

Zur qualitativen oder quantitativen analytischen Bestimmung von Bestandteilen von Körperflüssigkeiten, insbesondere von Blut, werden oft sogenannte trägergebundene Tests verwendet. Bei diesen sind Reagenzien in oder auf entsprechenden Schichten eines festen Trägers enthalten, der mit der Probe in Kontakt gebracht wird. Die Reaktion von flüssiger Probe und Reagenzien führt bei Anwesenheit eines Zielanalyten zu einem nachweisbaren Signal, insbesondere einem Farbumschlag, welcher visuell oder mit Hilfe eines Geräts, meist reflexionsphotometrisch, ausgewertet werden kann.

Testelemente oder Testträger sind häufig als Teststreifen ausgebildet, die im wesentlichen aus einer länglichen Tragschicht aus Kunststoffmaterial und darauf angebrachten Nachweisschichten als Testfeldern bestehen. Es sind jedoch auch Testträger bekannt, die als quadratische oder rechteckige Plättchen gestaltet sind.

Visuell oder reflexionsphotometrisch auszuwertende Testelemente für die klinische Diagnostik sind häufig so aufgebaut, daß die Probenauftragszone und die Detektionszone in einer vertikalen Achse übereinander angeordnet liegen. Diese Konstruktionsweise birgt eine Reihe von Problemen. Wenn der probenbeladene Teststreifen zur Vermessung in ein Gerät, beispielsweise ein Reflexionsphotometer, eingebracht werden muß, kann potentiell infektiöses Probenmaterial

mit Geräteteilen in Berührung kommen und diese gegebenenfalls kontaminieren. Des Weiteren ist, vor allem in den Fällen, in denen die Teststreifen von ungeschulten Personen benutzt werden, beispielsweise bei der Blutzuckerselbstkontrolle von Diabetikern, eine Volumendosierung nur schwer zu realisieren. Zudem benötigen herkömmliche Testelemente aufgrund ihres Aufbaus oftmals verhältnismäßig große Probenvolumina, um zuverlässige Messungen zu ermöglichen. Je mehr Probenvolumen benötigt wird, um so schmerzhafter kann dies für den Patienten, dessen Blut untersucht werden soll, sein. Es wird deshalb generell angestrebt, Teststreifen zur Verfügung zu stellen, die mit möglichst wenig Probenmaterial auskommen.

Aus DE-A 31 51 291 ist ein Gerät zur Analyse von biologischen Fluiden bekannt, das einen Träger mit einem selbstfüllbaren Meßkanal sowie eine Laminatanordnung mit einer Filterschicht und einer Reagenzmalschicht aufweist. Die Probenflüssigkeit wird bei diesem Testträger durch Kapillarkräfte in den Meßkanal transportiert und dringt von diesem in das darüberliegende Laminat ein, wo nach Erwärmen des analytischen Geräts eine Nachweisreaktion des Zielanalyten stattfindet. Nachteilig daran ist, daß zum Erzielen eines Meßergebnisses das analytische Gerät mit der darin enthaltenen Probe erwärmt werden muß. Dadurch ist die Benutzung des analytischen Gerätes im wesentlichen auf Labors beschränkt.

In DE-A 195 23 049 wird ein mehrschichtiges Analysenelement beschrieben, bei dem nebeneinander angeordnet eine Probenauftragszone und eine Detektionszone enthalten sind. Das mehrschichtige Analysenelement besteht im wesentlichen aus einem stapelartigen Verbund aus einem Vlies und einer porösen Membran, die sich in einem flächigen Flüssigkeitsübergang ermöglichtem Kontakt befinden, wobei die Membran in der Probenauftragszone so behandelt ist, daß sie dort keine Flüssigkeit aufnimmt oder transportiert. Das mehrschichtige Analysenelement aus DE-A 195 23 049 kann in einem Teststreifen Verwendung finden, der einen Kapillarspalt enthält, durch den Probenflüssigkeit mit der Probenauftragszone kontaktiert werden kann.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand darin, die Nachteile des Standes der Technik zu beseitigen. Insbesondere sollte ein einfach zu handhabendes, zuverlässig selbstständig volumendosierendes Testelement zu Verfügung gestellt werden, mit dem unter Verwendung

minimaler Probenvolumina eine räumliche Trennung von Detektionszone und Probenaufgabestelle möglich ist. Zusätzlich sollte der Probentransport von der Probenaufgabe zum Detektionsbereich so schnell sein, daß die Analyse einer Probe zeitlich dadurch nicht limitiert wird. Des Weiteren sollte durch einen einfachen Aufbau des Testelements eine kostengünstige, produktionstechnisch einfach zu realisierende Fertigung ermöglicht werden.

Dies wird durch den Gegenstand der Erfindung, wie er in den Patentansprüchen charakterisiert ist, erreicht.

Gegenstand der Erfindung ist ein analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend ein Nachweiselement und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal, der eine Probenaufgabeöffnung an einem Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß sich der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal von der Probenaufgabeöffnung in Richtung des kapillaren Transports zumindest bis zum Beginn des Nachweiselements stetig verjüngt.

Die Verjüngung des kapillaraktiven Kanals dient dazu, sicherzustellen, daß das Probenvolumen, das sich im kapillaren Kanal befindet, zuverlässig und ohne Abreißen der Probenflüssigkeitssäule vom Nachweiselement aufgesaugt werden kann. Bei einem nicht sich verjüngenden Kanal ist die Gefahr gegeben, daß die Flüssigkeitssäule beim Überführen der Probenflüssigkeit vom Kanalinneren auf das Nachweiselement abreißt, nur ein Teil der Flüssigkeit, die sich im kapillaraktiven Kanal befindet, zum Nachweiselement gelangt und somit eine Unterdosierung des Nachweifeldes resultiert. Dem wird durch die erfindungsgemäße Verjüngung entgegengewirkt. Bevorzugt betrifft die Verjüngung des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals diejenige Dimension des Kanals, die dessen Kapillarität bewirkt. Für Kapillaren mit rechteckigem Querschnitt ist dies in aller Regel die Höhe des Kanals. Die Höhe des Kanals ist dabei diejenige Dimension, die mit der Transportrichtung der Flüssigkeit im Kanal einen rechten Winkel bildet und zudem im wesentlichen senkrecht auf der Ebene des Nachweiselements steht, die zum Beobachten oder Vermessen offenliegt. Die Breite des Kanals liegt im Gegensatz zur Höhe im wesentlichen

parallel zu besagter Ebene des Nachweiselements. Durch die stetige Verjüngung des Kanals hin zum Nachweiselement wird die Kapillarität ebenfalls stetig erhöht. Tritt nun Probenflüssigkeit vom Kanal in das Nachweiselement über, so bewirkt die höhere Kapillarität im Kanal an der Nachweiselementseite, daß Probenflüssigkeit aus den Bereichen geringerer Kapillarität nachrückt. Auf diese Weise wird ein vollständiges Füllen des Nachweiselements erreicht, was mit einem - im Idealfall vollständigen - Leeren des Kanals einhergeht. In den Kanal muß daher nicht mehr Probe aufgenommen werden, als für das Nachweiselement erforderlich ist.

In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Verjüngung des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals linear von der Probenaufgabeöffnung zum Nachweiselement. Jedoch sind auch andere Formen der Verjüngung, beispielsweise eine leicht gekrümmte Variante, denkbar. Anders ausgedrückt bedeutet dies, daß der Querschnitt des kapillaraktiven Kanals an der Probenaufgabeöffnung größer ist als am entgegengesetzten Ende des Kanals, das sich unter dem Nachweiselement befindet.

Es ist besonders bevorzugt, daß der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal an dem Ende, das der Probenaufgabeöffnung gegenüberliegt, dadurch beendet ist, daß eine abrupte Erweiterung derjenigen Dimension des Kanals stattfindet, die dessen Kapillarität bewirkt. Eine solche abrupte Erweiterung kann auch als Höhenstufe bezeichnet werden.

Vorzugsweise reicht der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal in Richtung des kapillaren Transports von der Probenaufgabeöffnung höchstens bis zu der der Probenaufgabeöffnung zugewandten Grenze der Detektionszone des Nachweiselements.

In einer besonders bevorzugten Ausführungsform sind die Dimensionen des kapillaren Kanals so auf das Nachweiselement abgestimmt, daß das maximale Probenvolumen, das der kapillare Kanal aufnehmen kann, etwa der Probenmenge entspricht, die durch das Nachweiselement aufgesaugt werden kann und für eine zuverlässige Analyse notwendig ist. Im Idealfall sind beide Volumina gleich groß und die Probe wird vollständig aus dem Kanal in das Nachweiselement überführt. Dadurch wird zum einen vermieden, daß überschüssige Probe das Nachweiselement erreicht, und zum anderen, daß zu wenig Probe für die Nachweisreaktion

vorhanden ist. Da die Nachweisreaktion und die aus ihr resultierenden Signale ab bestimmten, systembedingten Grenzen volumenabhängig sind, führen Unter- oder Überdosierungen zu fehlerhaften Meßergebnissen. Diese werden auf die erfindungsgemäße Weise vermieden. Der kapillare Kanal dient somit einer Volumendosierung durch das Testelement mit dem Ziel, Unter- beziehungsweise Überdosierung des Nachweiselements und damit unzuverlässige oder gar falsche Meßergebnisse zu vermeiden.

Da für den bevorzugten Fall, daß der Kanal einen im wesentlichen rechteckigen Querschnitt aufweist, eine Dimension, beispielsweise die Höhe des Kanals, durch die physikalischen Grenzen der Kapillaraktivität vorgegeben ist, läßt sich das Volumen des kapillaren Kanals durch geeignete Wahl der beiden übrigen Dimensionen, beispielsweise Länge und Breite, einstellen. Die Höhe der Kapillare liegt beispielsweise für Blut in der Größenordnung von 10 bis 500 µm, bevorzugt zwischen 20 und 300 µm, da sonst keine Kapillaraktivität zu beobachten ist. Dies gilt für den sich verjüngenden Kanal sowohl für die Höhe auf der Probenaufgabeseite als auch auf der entgegengesetzten Seite, die dem Nachweiselement zugewandt ist. Je nach gewünschtem Volumen kann die Breite dann mehrere mm, bevorzugt 1 bis 10 mm, und die Länge bis zu einigen cm, bevorzugt 0,5 bis 5 cm, betragen.

In einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen analytischen Testelements ist zumindest eine, besser jedoch zwei, ganz besonders bevorzugt zwei sich gegenüberliegende Flächen der die innere Oberfläche des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals bildenden Flächen, hydrophiliert. Hydrophile Oberflächen sind in diesem Zusammenhang wasseranziehende Flächen. Wäßrige Proben, darunter auch Blut, spreiten auf solchen Oberflächen gut. Solche Flächen sind unter anderem dadurch charakterisiert, daß an der Grenzfläche ein Wassertropfen auf ihnen einen spitzen Rand- oder Kontaktwinkel ausbildet. Im Gegensatz dazu wird auf hydrophoben, das heißt wasserabweisenden Oberflächen, an der Grenzfläche zwischen Wassertropfen und Oberfläche ein stumpfer Randwinkel ausgebildet.

Der Randwinkel als Resultat der Oberflächenspannungen der Prüfflüssigkeit und der zu untersuchenden Oberfläche ist als Maß für die Hydrophilie einer Oberfläche geeignet. Wasser hat beispielsweise eine Oberflächenspannung von 72 mN/m. Liegt der Wert der

Oberflächenspannung der betrachteten Fläche weit, d. h. mehr als 20 mN/M, unter diesem Wert, so ist die Benetzung schlecht und der resultierende Randwinkel ist stumpf. Eine solche Fläche wird als hydrophob bezeichnet. Nähert sich die Oberflächenspannung dem Wert, der für Wasser gefunden wird, so ist die Benetzung gut und der Randwinkel wird spitz. Wird die Oberflächenspannung dagegen gleich oder größer dem für Wasser gefundenen Wert, so zerläuft der Tropfen und es findet Totalspreitung der Flüssigkeit statt. Ein Randwinkel ist dann nicht mehr zu messen. Flächen, die mit Wassertropfen einen spitzen Randwinkel bilden oder bei denen Totalspreitung eines Wassertropfens beobachtet wird, werden als hydrophil bezeichnet.

Die Bereitschaft einer Kapillare, eine Flüssigkeit aufzusaugen, geht mit der Benetzbarkeit der Kanaloberfläche mit der Flüssigkeit einher. Für wäßrige Proben bedeutet dies, daß eine Kapillare aus einem Material gefertigt werden sollte, dessen Oberflächenspannung nahe an 72 mN/m heranreicht oder diesen Wert übertrifft.

Ausreichend hydrophile Materialien zum Aufbau einer Kapillare, die schnell wäßrige Proben aufsaugt, sind beispielsweise Glas, Metall oder Keramik. Für den Einsatz in Testträgern sind diese Materialien jedoch ungeeignet, da sie einige gravierende Nachteile aufweisen, beispielsweise Bruchgefahr bei Glas oder Keramik, oder Veränderung der Oberflächeneigenschaften mit der Zeit bei zahlreichen Metallen. Üblicherweise werden deshalb zur Fertigung von Testelementen Kunststofffolien oder -formteile eingesetzt. Die verwendeten Kunststoffe übertreffen dabei in der Regel kaum eine Oberflächenspannung von 45 mN/m. Selbst mit den, relativ betrachtet, hydrophilsten Kunststoffen wie beispielsweise Polymethylmethacrylat (PMMA) oder Polyamid (PA) lassen sich - wenn überhaupt - nur sehr langsam saugende Kapillaren aufbauen. Kapillaren aus hydrophoben Kunststoffen wie beispielsweise Polystyrol (PS), Polypropylen (PP) oder Polyethylen (PE) saugen im wesentlichen keine wäßrigen Proben. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit, Kunststoffe für die Verwendung als Konstruktionsmaterial für Testelemente mit kapillaraktiven Kanälen hydrophil auszustatten, das heißt zu hydrophilieren.

Wie bereits oben erwähnt sind in einer bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemäßen analytischen Testelements zumindest eine, besser jedoch zwei, ganz besonders bevorzugt zwei sich gegenüberliegende Flächen der die innere Oberfläche des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals bildenden Flächen hydrophiliert. Wird mehr als eine Fläche hydrophiliert, so können die Flächen entweder mit der gleichen oder mit unterschiedlichen Methoden hydrophil gemacht werden. Die Hydrophilierung ist vor allem dann notwendig, wenn die Materialien, die den kapillaraktiven Kanal bilden, insbesondere der Träger, selbst hydrophob oder nur sehr wenig hydrophil sind, beispielsweise weil sie aus unpolaren Kunststoffen bestehen. Unpolare Kunststoffe, wie zum Beispiel Polystyrol (PS), Polyethylen (PE), Polyethylenterephthalat (PET) oder Polyvinylchlorid (PVC), sind von Vorteil als Trägermaterialien, weil sie die zu untersuchenden Flüssigkeiten nicht absorbieren und damit das Probenvolumen effektiv von der Nachweisschicht genutzt werden kann. Durch die Hydrophilierung der Oberfläche des Kapillarkanals wird erreicht, daß eine polare, bevorzugt wäßrige Probenflüssigkeit bereitwillig in den kapillaren Kanal eintritt und dort rasch zum Nachweiselement bzw. zu der Stelle des Nachweiselements, an der die Detektion stattfindet, transportiert wird.

Idealerweise wird die Hydrophilierung der Oberfläche des kapillaren Kanals dadurch erreicht, daß zu seiner Fertigung ein hydrophiles Material eingesetzt wird, das jedoch die Probenflüssigkeit selbst nicht oder nicht wesentlich aufzusaugen vermag. Wo dies nicht möglich ist, kann die Hydrophilierung einer hydrophoben oder nur sehr wenig hydrophilen Oberfläche durch geeignete Beschichtung mit einer stabilen, gegenüber dem Probenmaterial inerten, hydrophilen Schicht erreicht werden, beispielsweise durch kovalente Bindung von photoreaktiv ausgerüsteten, hydrophilen Polymeren auf eine Kunststoffoberfläche, durch Aufbringen netzmittelhaltiger Schichten oder durch Beschichtung von Oberflächen mit Nanokompositen mittels Sol-Gel-Technologie. Darüberhinaus ist es möglich, durch thermische, physikalische oder chemische Behandlung der Oberfläche eine gesteigerte Hydrophilie zu erzielen.

Ganz besonders bevorzugt wird die Hydrophilierung durch die Verwendung von dünnen Schichten oxidierten Aluminiums erreicht. Diese Schichten werden entweder direkt auf die gewünschten Bauteile des Testelements aufgebracht, beispielsweise durch Vakuumbedampfen der Werkstücke mit metallischem Aluminium und anschließende Oxidation des Metalls, oder in Form von Metallfolien oder metallbeschichteten Kunststofffolien für der Testträgeraufbau verwendet, die ebenfalls zur Erzielung der erwünschten Hydrophilie oxidiert werden müssen. Metallschichtdicken von 1 bis 500 nm sind dabei ausreichend. Die Metallschicht wird anschließend zu Bildung der oxidierten Form oxidiert, wobei sich neben der elektrochemischen, anodischen Oxidation vor allem die Oxidation in Gegenwart von Wasserdampf oder durch Kochen in Wasser als besonders geeignete Methoden herausgestellt haben. Die so erzielten Oxidschichten sind je nach Methode zwischen 0,1 und 500 nm, bevorzugt zwischen 10 und 100 nm dick. Größere Schichtdicken sowohl der Metallschicht als auch der Oxidschicht sind zwar prinzipiell praktisch realisierbar, zeigen aber keine weiteren vorteilhaften Wirkungen.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das Nachweiselement des erfindungsgemäßen analytischen Testelements alle für die Nachweisreaktion des Zielanalyten in der Probe notwendigen Reagenzien und gegebenenfalls Hilfsstoffe. Es können jedoch auch nur Teile der benötigten Reagenzien und Hilfsstoffe enthalten sein. Dem mit der Technik von analytischen Testelementen oder diagnostischen Testträgern vertrauten Fachmann sind solche Reagenzien und Hilfsmittel bestens bekannt. Für Analyten, die enzymatisch nachzuweisen sind, können beispielsweise Enzyme, Enzymsubstrate, Indikatoren, Puffersalze, inerte Füllstoffe und dergleichen mehr im Nachweiselement enthalten sein.

Das Nachweiselement des erfindungsgemäßen Testelements ist vorzugsweise aus mehreren Schichten aufgebaut und kann gegebenenfalls einen inerten Träger, bevorzugt auf der Seite des Nachweiselements, die nicht mit der Probe in Kontakt gebracht wird, enthalten. Für den besonders bevorzugten Fall, daß die Nachweisreaktion zu einer beobachtbaren Farbveränderung führt, worunter in diesem Zusammenhang entweder die Änderung einer Farbe, das Entstehen einer Farbe oder das Verschwinden von Farbe verstanden werden soll, ist

sicherzustellen, daß der Träger durch geeignete Maßnahmen eine visuelle oder optische Beobachtung der Nachweisreaktion zuläßt. Dazu kann das Trägermaterial des Nachweiselements selbst durchsichtig sein, beispielsweise eine durchsichtige Kunststofffolie, wie beispielsweise Polycarbonatfolie, oder auf der Detektionsseite eine durchsichtige Aussparung besitzen. Neben Nachweisreaktionen, die zu Farbveränderungen führen, sind dem Fachmann auch andere Nachweisprinzipien bekannt, die mit dem beschriebenen Testelement realisiert werden können, beispielsweise elektrochemische Sensoren.

Für das Nachweiselement ist es erforderlich, solche Materialien einzusetzen, die in der Lage sind, die zu untersuchende Flüssigkeit mit darin enthaltenen Inhaltsstoffen aufzunehmen. Dies sind sogenannte saugfähige Materialien, wie beispielsweise Vliese, Gewebe, Gewirke oder poröse Kunststoffmaterialien, die als Schichtmaterialien verwendet werden können. Die dafür in Frage kommenden Materialien müssen Reagenzien tragen können, die für den Nachweis des zu bestimmenden Analyts erforderlich sind.

Bevorzugte Materialien für das Nachweiselement sind Vliese, Papiere oder poröse Kunststoffmaterialien, wie Membranen. Als poröse Membranmaterialien sind Polyamid-, Polyvinyliden-difluorid-, Polyethersulfon- oder Polysulfonmembranen ganz besonders bevorzugt. Die Reagenzien zur Bestimmung des nachzuweisenden Analyts sind in der Regel durch Imprägnierung in die vorstehend genannten Materialien eingebracht worden.

Besonders bevorzugt als Nachweiselement ist ein mehrschichtiger, stapelartiger Materialverbund enthaltend nebeneinander angeordnet eine Probenauftragszone und eine Detektionszone, wobei die Detektionszone ein Reagenz enthält, das mit dem zu bestimmenden Analyt oder einer hiervon abgeleiteten Substanz ein detektierbares Signal bildet. Die Probenauftrags- und Detektionszone sind auf einem stapelartigen Verbund aus einem Vlies und einer porösen Membran so angeordnet, daß sie sich in einem einen flächigen Flüssigkeitsübergang ermöglichen direkten oder indirekten Kontakt befinden. Die Membran ist so gewählt, daß sie Flüssigkeit horizontal, das heißt in der Fläche, deutlich langsamer transportiert als das Vlies. Im Bereich der Probenauftragszone, die sich bis zur Detektionszone des mehrschichtigen

Analysenelements erstreckt, ist die Membran so behandelt, daß sie Flüssigkeit weder aufnimmt noch transportiert. Dadurch wird gewährleistet, daß zunächst die Probe vollständig von der Probenauftragszone aus das Vlies durchtränken kann und anschließend erst in die Membran eindringt. Solche Nachweiselemente sind aus DE-A 195 23 049 bekannt. Die dort beschriebenen Nachweiselemente werden ganz besonders bevorzugt für das erfindungsgemäße Testelement eingesetzt. Selbstverständlich kann die Detektionszone des Nachweiselements auch aus mehreren diskreten Zonen bestehen, die für den Nachweis unterschiedlicher Zielanalyten aus einer Probenflüssigkeit geeignet sind.

Nachweiselemente, wie sie in DE-A 195 23 049 beschrieben sind, verfügen über Bestandteile, die einen Ausschluß störender Probenanteile von der Nachweisreaktion erlauben und somit als Filter, beispielsweise für partikuläre Probenbestandteile wie Blutzellen, wirken. Für visuelle oder optische Detektionsverfahren ist beispielsweise bei der Analyse von Blutproben der rote Blutfarbstoff Hämoglobin, der in den roten Blutkörperchen (Erythrozyten) enthalten ist, störend. Zweckmäßigerweise werden diese störenden Komponenten vor der eigentlichen Detektionsreaktion von der Probe, beispielsweise Vollblut, abgetrennt. Dies kann durch Probenaufbereitung vor dem Applizieren der Probe auf das Testelement geschehen, wie zum Beispiel durch Zentrifugieren von Vollblut und anschließender Serum- oder Plasmagewinnung. Bequemer und auch für den Laien einfacher ist es, wenn das Testelement diesen Trennungsschritt durch geeignete Konstruktion selbst durchführt. Dem Fachmann sind Mittel aus der Teststreifentechnologie bekannt, die einen zuverlässigen Ausschluß von Erythrozyten gewährleisten. Beispielsweise seien genannt die Verwendung von semipermeablen Membranen oder Glasfaservliesen, wie sie beispielsweise aus EP-B-0 045 476 bekannt sind, zur Abtrennung roter Blutkörperchen.

Neben den bereits genannten Vorteilen des erfindungsgemäßen Testelements weist es weitere Vorzüge auf. Durch die räumliche Trennung von Probenaufgabeort und Signaldetektion in Verbindung mit der Probenvolumendosierung wird eine hygienische Handhabung des Probenmaterials erreicht. Vor allem bei optischer Detektion, beispielsweise mit Hilfe eines Reflexionsphotometers, wird eine Kontamination des Gerätes weitestgehend ausgeschlossen,

da die Probe beispielsweise auf ein aus dem Gerät herausragendes Testelement aufgegeben werden kann, dabei vollständig in den kapillaren Kanal eingesaugt wird und selbständig ohne weitere Maßnahmen zu der im Geräteinneren gelegenen Detektionszone des Testelements transportiert wird. Das vollständige Aufsaugen des Probenmaterial durch die kapillaraktive Zone im Testelement verhindert zudem, daß überschüssige Probe an der Testelementaußenseite verbleibt, so daß auch diese Eigenschaft zur Hygiene beiträgt.

Des Weiteren benötigt das erfindungsgemäße Testelement in einer ganz besonders bevorzugten Ausführungsform bedeutend weniger Probenmaterial als herkömmliche Testelemente. Während letztere oftmals über 12 µl Probenflüssigkeit benötigen, wird das erforderliche Probenmindestvolumen bei dem erfindungsgemäßen Testelement auf deutlich unter 10 µl, bevorzugt unter 5 µl, besonders bevorzugt auf 3 bis 4 µl Probe gesenkt. Dies wird durch die Optimierung des Probenflusses genau an den Bestimmungsort, sowie durch die Tatsache, daß das Probenvolumen weitgehend quantitativ aus dem Kanal in das Nachweiselement überführt werden kann, was wiederum auf dessen sich verjüngenden Querschnitt zurückzuführen ist, erreicht. Insbesondere für den Fall, daß die Probe Blut ist, kann dadurch für die zu untersuchende Person die Probengewinnung einfacher und vor allem mit weniger Schmerz verbunden sein.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung eines erfindungsgemäßen analytischen Testelements zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit.

Außerdem ist Gegenstand der Erfindung ein Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe, insbesondere einer Körperflüssigkeit wie Blut, Plasma, Serum, Urin, Speichel, Schweiß etc., mit Hilfe eines erfindungsgemäßen analytischen Testelements. Dabei wird zunächst die flüssige Probe an der Probenaufgabeförmung mit dem Testelement kontaktiert. Durch Kapillarkräfte in den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal wird die Probenflüssigkeit bis zu dessen vollständiger Füllung transportiert. Die Probe benetzt dabei das Nachweiselement auf der dem Kanal zugewandten Oberfläche und dringt in dieses ein. Gegebenenfalls geht die Probe mit den im Nachweiselement enthaltenen Reagenzien eine analytische visuell oder apparativ-optisch, bevorzugt reflexionsphotometrisch

beobachtbare Nachweisreaktion ein, so daß auf die Anwesenheit und gegebenenfalls die Menge des zu bestimmenden Analyten rückgeschlossen werden kann.

Die Erfindung wird durch die Figuren 1 und 2 und die nachfolgenden Beispiele näher erläutert.

Figur 1 zeigt einen Längsschnitt durch eine besonders bevorzugte Ausführungsform des mehrschichtigen Nachweiselements.

Figur 2 zeigt einen Längsschnitt durch eine besonders bevorzugte Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Testelements.

Die Ziffern in den Figuren bedeuten:

- 1 Vlies
- 2 Membran
- 3 Probenauftragszone
- 4 Detektionszone
- 5 flüssigkeitsundurchlässiger Bereich
- 6 reagenzienhaltige Zone 1
- 7 reagenzienhaltige Zone 2
- 8 reagenzienhaltige Zone 3
- 9 mehrschichtiges Nachweiselement
- 10 Abdeckung
- 11 Bodenteil
- 12 Probenaufgabeöffnung
- 13 Entlüftungsöffnung
- 14 kapillaraktiver Bereich
- 15 Höhenstufe

In Figur 1 ist ein mehrschichtiges Nachweiselement (9) aus Vlies (1) und Membran (2) für den Parallelnachweis von drei Analyten dargestellt. Die Probenauftragszone (3) erstreckt sich über den Bereich, der durch den flüssigkeitsundurchlässigen Bereich (5) der Membran (2) definiert ist. Flüssigkeit, die in der Probenauftragszone (3) auf das Vlies aufgebracht wird, wird so auf jeden Fall durch den flüssigkeitsundurchlässigen Bereich (5) daran gehindert, dort in die Membran (2) einzudringen. Ein Übertritt von Flüssigkeit aus dem Vlies (1) in die Membran (2) ist nur innerhalb der Detektionszone (4) möglich. Durch geschickte Materialauswahl ist zu erreichen, daß sich auf das Vlies (1) in der Probenauftragszone (3) aufgegebene Flüssigkeit schnell innerhalb des Vlieses (1) verteilt und von dort quer zur Ausbreitungsrichtung in der Vliesfläche in die Detektionszone (4) der Membran (2) gelangt und dort in die Reagenzien enthaltenden Bereiche (6, 7, 8) eintritt. Bei Anwesenheit der jeweiligen Analyten findet dort eine Signalbildung statt, die von der Membranseite her visuell oder apparativ beobachtet werden kann.

In Figur 2 ist eine besonders bevorzugte Ausführungsform des erfindungsgemäßen Testelements schematisch dargestellt. Das Testelement besteht aus einem in Spritzgußtechnik gefertigten Bodenteil (11) und einer ebenfalls spritzgegossenen Abdeckung (10), in die das Nachweiselement (9) integriert ist. Die Spritzgußteile (10 und 11) können miteinander verklebt, verschweißt oder verklebt sein. Gestalt und Größe des kapillaren Kanals (14) werden durch die Komponenten Bodenteil (11), Abdeckung (10) und Nachweiselement (9) bestimmt. Insbesondere bestimmt das Bodenteil (11) die stetige Verjüngung und mit der Höhenstufe (15) die Länge des kapillaraktiven Kanals (14). Die Verjüngung kann alternativ aber auch von der Abdeckung (10) oder von beiden bestimmt werden.

An der der Probenaufgabeöffnung (12) gegenüberliegenden Seite des kapillaren Kanals (14) befindet sich eine Entlüftungsöffnung (13), die das Entweichen von Luft bei der Befüllung des Kapillarkanals (14) mit Probenflüssigkeit erlaubt.

Die Kapillarzone (14) reicht von der Probenaufgabeöffnung (12) maximal bis zum Beginn der Detektionszone des mehrschichtigen Nachweiselements (9). Probenaufgabeöffnung (12) und

Höhenstufe (15) begrenzen den kapillaraktiven Bereich (3) in Richtung des kapillaren Transports.

Bei der Verwendung des gezeigten Testelements wird das Testelement mit der Probenaufgabeöffnung (12) beispielsweise an einen sich an der Fingerkuppe befindlichen Blutstropfen gebracht. Dabei kommt der Blutstropfen mit dem kapillaren Kanal (14) in Kontakt. Letzterer füllt sich solange mit Probe, bis er von der Probenaufgabeöffnung (12) bis zur Höhenstufe (15) gefüllt ist. Danach wird der Testträger vom Patientenfinger entfernt, wodurch gewährleistet ist, daß lediglich die sich im Kapillarkanal (14) befindliche Probe für das Nachweiselement (9) verfügbar ist. Eine Überdosierung wird damit ausgeschlossen.

### **Beispiel 1**

#### **Herstellung des erfindungsgemäßen analytischen Testelements**

Das Bodenteil (11), in das eine Vertiefung eingearbeitet ist, die den sich verjüngenden kapillaren Kanal ergeben soll, und die Abdeckung (10), die eine Aussparung für das Nachweiselement enthält, werden mittels Spritzgußverfahren aus Polymethylmethacrylat (PMMA) hergestellt. Diejenigen Flächen der Spritzgußteile, die mit Probenlösung in Berührung kommen können, werden anschließend in einem Vakuumbedämpfer mit einer Schicht Aluminium einer Schichtdicke von ca. 30 nm bedampft. Daraufhin werden die Aluminiumschichten durch Behandlung mit heißem Wasserdampf oxidiert.

In die fertig beschichtete Abdeckung (10) wird ein an die Größe der Aussparung angepaßtes Nachweiselement (9), das gemäß DE-A 195 23 049 hergestellt wurde, in richtiger Orientierung eingelegt. Abschließend werden die Abdeckung (10), die das Nachweiselement (9) enthält, und das Bodenteil (11) zusammengeklebt.

**Beispiel 2****Messung der Blutglukosekonzentration mit Hilfe des Testelements aus Beispiel 1**

Das Testelement aus Beispiel 1 wird mit der Probenaufgabeseite auf einen Probenflüssigkeitstropfen aufgesetzt. Die Kapillare des Testelements füllt sich innerhalb von 2 s selbständig mit Probe. Ist Glucose in der Probe vorhanden wird nach wenigen Sekunden eine Farbentwicklung im Nachweisfilm sichtbar. Nach ca. 30 bis 35 s ist der Endpunkt der Reaktion erreicht. Die erhaltene Farbe kann mit der Glukosekonzentration der Probe korreliert werden und wird entweder visuell oder reflexionsfotometrisch ausgewertet.

**Patentansprüche**

1. Analytisches Testelement zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit, enthaltend ein Nachweiselement (9) und einen zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal (14), der eine Probenaufgabeöffnung (12) an einem Ende des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals (14) besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß sich der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal (14) von der Probenaufgabeöffnung (12) in Richtung des kapillaren Transports zumindest bis zum Beginn des Nachweiselements (9) stetig verjüngt.
2. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verjüngung des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals linear erfolgt.
3. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verjüngung des zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanals diejenige Dimension des Kanals betrifft, die dessen Kapillarität bewirkt.
4. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigte Kanal an dem Ende, das der Probenaufgabeöffnung gegenüberliegt, dadurch beendet ist, daß eine abrupte Erweiterung derjenigen Dimension des Kanals stattfindet, die dessen Kapillarität bewirkt.
5. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß zumindest eine der die innere Oberfläche des zum kapillaren Flüssigkeitstransports befähigten Kanals bildenden Flächen hydrophiliert ist.
6. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrophilierung durch die Verwendung eines hydrophilen Materials oder durch Beschichtung eines wenig hydrophilen Materials mit einer hydrophilen Schicht erreicht wird.

7. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß zur Hydrophilierung eine Schicht aus oxidiertem Aluminium verwendet wird.
8. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Nachweiselement (9) ein mehrschichtiges Nachweiselement (9) mit nebeneinander angeordneter Probenauftragszone (3) und Detektionszone (4) ist, wobei das Nachweiselement (9) im Testelement so ausgerichtet ist, daß nur die Probenauftragszone (3) in Flüssigkeitsübertritt ermöglichendem Kontakt mit dem zum dem zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal (14) steht.
9. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das mehrschichtige Nachweiselement in einer oder mehreren Schichten alle für die Nachweisreaktion des Zielanalyten in der Probe notwendigen Reagenzien sowie gegebenenfalls Hilfsstoffe enthält.
10. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 8 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das mehrschichtige Nachweiselement Mittel enthält, die als Filter für partikuläre Probenbestandteile wirken.
11. Analytisches Testelement gemäß einem der Ansprüche 8 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß für das mehrschichtige Nachweiselement ein Vlies und eine direkt oder indirekt damit in Kontakt stehende, poröse Membran, welche Flüssigkeit horizontal deutlich langsamer transportiert als das Vlies, in einem stapelartigen Verbund so angeordnet sind, daß ein flächiger Flüssigkeitsübergang möglich ist.
12. Analytisches Testelement gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Membran in der Probenauftragszone so behandelt ist, daß sie keine Flüssigkeit aufnimmt.
13. Verwendung eines analytischen Testelements gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Bestimmung eines Analyten in einer Flüssigkeit.

14. Verfahren zur Bestimmung eines Analyten in einer flüssigen Probe mit Hilfe eines analytischen Testelements gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei die flüssige Probe an der Probenaufgabeöffnung mit dem Testelement kontaktiert wird und durch Kapillarkräfte in den zum kapillaren Flüssigkeitstransport befähigten Kanal transportiert wird, die Probe dabei das Nachweiselement im Bereich der Probenauftragszone auf der dem Kanal zugewandten Oberfläche benetzt und in dieses eindringt und gegebenenfalls mit den im Nachweiselement enthaltenen Reagenzien eine analytischspezifische visuell oder apparativ-optisch, bevorzugt reflexionsphotometrisch beobachtbare Nachweisreaktion eingehet, so daß auf die Anwesenheit und gegebenenfalls die Menge des zu bestimmenden Analyten rückgeschlossen werden kann.

FIG. 1

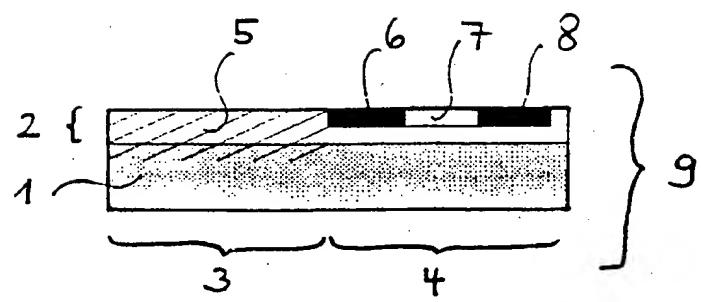
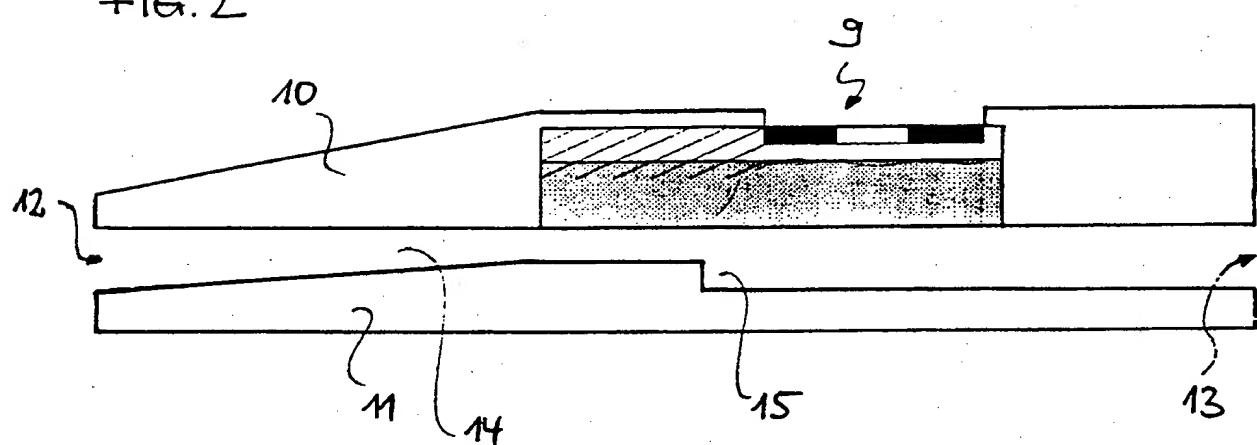


FIG. 2



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. national Application No

PCT/EP 98/07853

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 IPC 6 G01N33/543 G01N33/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
 IPC 6 G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DE 195 23 049 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 2 January 1997 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	EP 0 215 419 A (MILES LAB) 25 March 1987 see abstract; claim 1 see page 7, line 8 - page 9, line 27 -----	1,4

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

3 May 1999

11/05/1999

Name and mailing address of the ISA  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gundlach, B

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/07853

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 19523049	A 02-01-1997	AU AU AU CA EP JP US	5602696 A 683197 B 5602796 A 2179593 A 0750196 A 9015232 A 5814522 A	30-01-1997 30-10-1997 30-01-1997 25-12-1996 27-12-1996 17-01-1997 29-09-1998
EP 0215419	A 25-03-1987	AU AU CA JP JP US	568989 B 6270086 A 1292176 A 1852481 C 62069139 A 4761381 A	14-01-1988 19-03-1987 19-11-1991 21-06-1994 30-03-1987 02-08-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In. internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07853

**A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
IPK 6 G01N33/543 G01N33/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 G01N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	DE 195 23 049 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH) 2. Januar 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ----	1-14
A	EP 0 215 419 A (MILES LAB) 25. März 1987 siehe Zusammenfassung; Anspruch 1 siehe Seite 7, Zeile 8 - Seite 9, Zeile 27 -----	1, 4

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindnischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

3. Mai 1999

11/05/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gundlach, B

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Ir. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/07853

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 19523049 A	02-01-1997	AU	5602696 A	30-01-1997
		AU	683197 B	30-10-1997
		AU	5602796 A	30-01-1997
		CA	2179593 A	25-12-1996
		EP	0750196 A	27-12-1996
		JP	9015232 A	17-01-1997
		US	5814522 A	29-09-1998
EP 0215419 A	25-03-1987	AU	568989 B	14-01-1988
		AU	6270086 A	19-03-1987
		CA	1292176 A	19-11-1991
		JP	1852481 C	21-06-1994
		JP	62069139 A	30-03-1987
		US	4761381 A	02-08-1988